

新しい脳保護物質の実験的検討 -mannitolと perfluorochemicalsによる高度虚血脳の機能回復-

著者	溝井 和夫
号	1473
発行年	1983
URL	http://hdl.handle.net/10097/19564

氏 名 (本籍) みぞ い かず お
溝 井 和 夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 4 7 3 号

学位授与年月日 昭 和 5 8 年 2 月 2 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 新しい脳保護物質の実験的検討
— mannitol と perfluorochemicals による高度
虚血脳の機能回復 —

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴 木 二 郎 教授 小 暮 久 也

教授 中 浜 博

論 文 内 容 要 旨

は じ め に

われわれはmannitol による脳梗塞発現抑制効果について、既に実験的および臨床的な面から報告してきたが、その後、人工血液として開発された perfluorochemicals(PFC)の高い酸素運搬能に着目し、PFCが虚血脳に対し、何らかの防禦効果を示すのではないかと考えるに至った。PFCとはフッ素以外のハロゲンで水素を含まず、また構造中に不飽和結合を有さないフッ素化合物の総称であり、PFCは水の約20倍、血液の約2倍の酸素溶解能を有している。PFCには多くの種類があるが、最近ミドリ十字社より人工血液として満足すべき製剤として“20%Fluosol-DA”が開発された。Fluosol-DAはPFCのうちperfluorodecalineとperfluorotripropylamineを主成分とし、界面活性剤としてはpluronic F 68, Yolk phospholipidsを用い、さらに電解質液と血漿増量剤を加えた製剤である。Fluosol-DA中のPFCは乳化されて直径0.1 μ 程度の微細な粒子となっており、従ってPFC粒子は毛細血管を通過し易く、虚血状態においては側副血行路を通じて虚血巣に到達し易いであろうと考えられる。本報では、実験動物として、最近当教室で独自に開発した、大脳半球の循環血流量が灌流ポンプにより自由に調節できる“完全虚血脳灌流モデル犬”を用い、その脳波活動を指標として、mannitol, PFC, およびこれらの併用投与の効果について検討したので報告する。

実 験 方 法

実験動物としては23頭の体重約10kgの雑種成犬を用い、I群：無治療（5頭）、II群：Ringer液30ml/kg投与（3頭）、III群：20%mannitol 10ml/kg投与（5頭）、IV群：PFC20ml/kg投与（5頭）、V群：20%mannitol 10ml/kgおよびPFC 20ml/kg投与（5頭）の5群に分けて実験を行った。PFCとしては前述の20% Fluosol-DAを用いた。すべての動物はSodium thiopental (25mg/kg) 静脈麻酔下に気管挿管し、pancronium bromide (0.2mg/kg) にて無動化し調節呼吸を行い、動脈血酸素分圧は300 ~ 400 mmHg となるよう酸素を供給し、他の血液ガス値、血圧は正常範囲内に保った。脳波の測定は左頭頂部の小骨窓より硬膜上に2個の直径5mmの平皿電極を、電極中心間距離2cmとして設置し双極誘導により記録した。“完全虚血脳灌流モデル犬”は脳底部血管群の遮断により、内頸動脈、外頸動脈および脳底動脈系からの血流を完全に遮断した脳に、右中大脳動脈に逆行性に挿入したcannulation tubeより灌流ポンプを用いて大腿動脈から導いた自家動脈血を流入せしめ、左側大脳半球全域の脳血流量を自由に調節しうるモデルである。本実験では、モデル完成後、直ちに灌流ポンプより20ml/minの速度で動脈血を注入し、

手術前と同様の正常脳波が維持されることを30分間確認し、この間にⅡ～Ⅴでは各薬剤を点滴静注により投与した。続いて、血流量を $\frac{1}{10}$ の2 ml/min に低下させ、この虚血状態を1時間持続した後、再び血流量を20 ml/minにもどし、以後3時間まで脳波の回復を観察することにより薬剤の効果を判定した。

結 果

Ⅰ群（無治療群）では、血流量を $\frac{1}{10}$ に低下させると、全例4.2±3.1分で脳波は平坦化した。血流再開後3時間までの観察では脳波の回復は全くみられなかった。Ⅱ群（Ringer 液投与群）でも、虚血後4.3±4.0分で脳波は平坦化し、血流再開後も平坦脳波のままであった。Ⅲ群（mannitol 投与群）では虚血後10.0±5.7分で平坦脳波となった。血流再開後は29.0±20.1分より、脳波の散発的な再出現がみられ、その後の観察では5例中4例では4～6 c/secの律動の低電位徐波が持続的に現われて来た。Ⅳ群（PFC 投与群）では虚血後11.2±9.9分で脳波は平坦化し、血流再開後は18.8±16.0分より脳波活動が現われ、その後の観察では5例中4例において5～7 c/secの頻度の徐波の電位の漸増が見られた。Ⅴ群（mannitol, PFC 併用群）は血流低下後、脳波の平坦化まで17.8±7.7分を要した。血流再開後は2例は30秒～1分と速やかに、他の3例は5～20分（5例の平均7.3±7.2分）より脳波の回復の兆しが現われ、以後急速に回復し、3時間後の脳波は5例とも基礎律動は7～8 c/secであり虚血前に比し徐波化はしていたものの、3例ではほぼ虚血前と同程度の振幅にまで回復した。他の2例では電位の回復はやや不十分ではあったが、Ⅲ群あるいはⅣ群よりも明らかに良好な回復を示した。

結 論

mannitol 投与群およびPFC 投与群では虚血後、脳波が平坦化するまでには、対照群よりも数分間遅延し、血行再開後は約20～30分後より低電位低周波の脳波活動が現われ、これらの物質の脳保護作用が示唆された。ただし、本実験で最も注目すべきは、mannitol, PFC 併用群において、虚血後の脳波活動が有意に延長され、また、血流再開後に著しく良好な脳波の回復が認められたことである。mannitol とPFC の併用投与の有効性の発現機序に関しては、さらに検討を要するが、本実験より、PFCはmannitol と併用することによって、虚血脳に対して優れた治療剤となる可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

溝 井 和 夫

本論文は、脳圧下降剤である mannitol と、人工血液として開発された perfluorochemicals (PFC) の併用投与が虚血脳に対して優れた脳保護作用を示すことを述べている。

mannitol の脳梗塞発現抑制効果については、既に多くの報告があるが、著者は PFC の高い酸素運搬能に着目して、PFC が虚血脳に対し何らかの防御効果を示すものではないかと考えた。著者は、実験動物モデルとして、大脳半球の循環血流量が灌流ポンプにより自由に調節できる“完全虚血脳灌流モデル犬”を用い、その脳波活動を指標として、mannitol、PFC 及びこれらの併用投与の効果について検討した。すなわち、実験群は無治療群、Ringer 液投与群、mannitol 投与群、PFC 投与群、mannitol、PFC 併用投与群の 5 群に分け、各薬剤の前投与後、ポンプからの注入血流量を正常時の $\frac{1}{10}$ に低下させ、1 時間持続させた後、再び元の血流量に戻し、その後の脳波の回復を観察することにより、薬効を判定した。

無治療および Ringer 液投与の対照群では、血流再開後、脳波の回復は全くみられなかったが、mannitol あるいは PFC 単独投与群では不十分ながら脳波の回復がみられ、さらに mannitol、PFC 併用投与群では著しく良好な脳波の回復が認められた。この実験結果より PFC は mannitol と併用することによって、虚血脳に対して、優れた治療剤となることが示唆された。

優れた酸素運搬能を有し、かつ赤血球の約 $\frac{1}{80}$ と微小な粒子よりなり、脳微小循環の改善作用も期待される PFC に注目して、本剤が、虚血脳に対して保護作用を示すこと、更に、mannitol と併用することにより、有効性が著しく増強されることを実験的に証明したことは、独創的な研究である。従来より、虚血性脳疾患に対しては、種々の治療法が試みられてはいるが、更に有効な治療法の開発が待望されている現況であり、今後、この mannitol、PFC 併用療法が、臨床的にも有力な治療法として期待できる点でも意義のあるものである。

従って、以上の点から本論文は学位授与に値するものと思われる。